

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Clinical characteristic, diagnosis and effectiveness of treatment of tuberculosis in HIV-infected patients in the Saratov region

T.I. Morozova, T.Yu. Salina

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Резюме

Цель — оценить клинические проявления, эффективность микробиологической диагностики и результаты лечения больных туберкулезом (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), проживающих на территории Саратовской области.

Материалы и методы: проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни, карты персонального учета больных ТБ/ВИЧ) 130 пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2014 г.

Результаты: установлено, что сочетание ТБ и ВИЧ-инфекции чаще регистрировалось у мужчин (71,5%) в возрасте 30–39 лет, преимущественно (75,4%) жителей крупных городов. ТБ в 64,6% случаев развивался на фоне существующей ВИЧ-инфекции с давностью заболевания от 1 до 18 лет. Доминирующими формами ТБ были инфильтративный — 50,8% и диссеминированный — 25,4% с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) — 25% и полирезистентности — 17,3%. Эффективность завершеного курса лечения ТБ в 2014 г. составила 41,5% и была больше в группе пациентов, в лечении которых вместе с противотуберкулезной терапией применялась антиретровирусная терапия (АРВТ) — 49,3% против 30,9% без АРВТ, $p=0,0416$. Установлено увеличение CD 4 клеток после лечения в группе пациентов ТБ/ВИЧ, где вместе с противотуберкулезной терапией больные получали АРВТ 301 ± 45 клеток/мкл против $202,3 \pm 32$ клеток/мкл у пациентов без АРВТ, $p=0,0416$.

Заключение: установлено, что ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуются тяжелым течением с высоким уровнем МЛУ и низкой эффективностью противотуберкулезной терапии, что требует усиления мер инфекционного контроля за распространением ТБ у этой категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, МЛУ, CD4, Саратовская область.

Abstract

Aim: evaluate the clinical manifestations, efficacy of microbiological diagnosis and results of treatment of patients with tuberculosis (TB) in combination with HIV (TB/HIV), residing in the territory of the Saratov region.

Materials and methods: analyzed the medical records (hospital records, medical history, personal record cards TB/HIV), 130 patients coinfecting with TB/HIV who were on treatment in TB facilities of Saratov region in 2014.

Results: it was found that the combination of TB and HIV infection was more common in men (71,5%) aged 30–39 years, mostly (75,4%) residents of large cities. TB in 64,6% of cases develop on the background of existing HIV infection with disease duration from 1 to 18 years. The dominant forms of TB were infiltrative — 50,8% and disseminated — 25,4% with high levels of multidrug resistance (MDR) — 25% and polyresistance — 17,3%. Efficiency a course of treatment of TB which was completed in 2014 year amounted to 41,5% and was higher in the group of patients in which treatment with anti-tuberculosis therapy is used antiretroviral therapy (ARVT) — 49,3% versus 30,9% without ARVT, $p = 0,0416$. It was found increase of CD4 cell counts after treatment in patients TB/HIV, which, together with anti-tuberculosis therapy received ARVT 301 ± 45 cells/microliter vs. $202,3 \pm 32$ cells/microliter in patients without ARVT, $p=0,0416$.

Conclusion: determined that TB in patients with HIV infection characterized by severe course of the process with low efficiency of treatment and high MDR, which requires the strengthening of measures to control the spread of TB in these patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, MDR, CD4, Saratov region.

Введение

В последние годы в РФ отмечается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, характеризующаяся ростом числа ВИЧ-положительных людей [1, 2, 3], ежегодным увеличением числа новых случаев сочетания туберкулеза (ТВ) и ВИЧ-инфекции (ТВ/ВИЧ) [3]. Негативным тенденциям в эпидемиологии ТВ/ВИЧ способствует высокая инфицированность населения в России микобактериями туберкулеза (МБТ), значительное распространение их лекарственно-устойчивых форм, большое число социально-дезадаптированных людей [4], продолжающийся интенсивный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией [3, 5], которая является важнейшим фактором, определяющим высокий риск развития ТВ [6]. Туберкулез, возникший на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, отличается трудностью диагностики [7], злокачественным течением, низкой эффективностью терапии и пессимистичным прогнозом. В настоящее время Россия стоит перед началом серьезной проблемы — массового перехода больных ВИЧ-инфекцией в заключительную стадию заболевания (стадию СПИДа), требующую пожизненной дорогостоящей антиретровирусной терапии и в большинстве случаев у больных ТВ являющейся непосредственной причиной летального исхода [3]. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация делает актуальным изучение региональных клиничко-эпидемиологических особенностей распространения ТВ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования — оценить клинические проявления, эффективность микробиологической диагностики и результаты лечения больных туберкулезом (ТВ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТВ/ВИЧ), проживающих на территории Саратовской области.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни, карты персонального учета больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (приложение №1 к приказу МЗ РФ № 547 от 13.11.2003)) 130 больных с коинфекцией ТВ/ВИЧ, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2014 г. Из них: мужчин — 93 (71,5%), женщин — 37 (28,5%). Возраст обследованных от 21 до 65 лет и 2 ребенка в возрасте 3 и 8 лет. У всех пациентов был диагностирован впервые выявленный в 2014 г. ТВ легких и внелегочных локализаций, который в большинстве случаев развился на фоне ранее существующей ВИЧ-инфекции. Диагностированы поздние стадии ВИЧ-инфекции: IV Б у 109 (83,8%),

IV В — у 14 (10,8%), V — у 7 (5,4%) человек. Лечение ТВ проводили по стандартным режимам химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности МБТ (режим I — 87 (66,9%), II — 31 (23,9%), III — 12 (9,2%) человек). Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 75 (57,7%) пациентов. Анализировали возрастную-половую структуру заболевших ТВ/ВИЧ, территориальные особенности проживания, методы выявления, клинические формы ТВ, эффективность микробиологических методов исследования и спектр выявленной лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ. Дополнительно оценивали уровень CD4 клеток и эффективность основного курса противотуберкулезной терапии (интенсивная фаза и фаза продолжения) у пациентов, получающих и не получающих АРВТ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерные программы Microsoft © Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Применяли методики описательной статистики, в том числе вычисление среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m), медианы, моды, интервал наименьших и наибольших значений. Сравнение двух групп, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с помощью t -критерия Стьюдента, а не подчиняющихся нормальному распределению — теста Вилкоксона, для оценки достоверности рассчитывали величину p , указывающую вероятность безошибочного прогноза. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе возрастно-половой структуры заболевших было установлено, что коинфекция ТВ/ВИЧ значительно чаще регистрировалась у мужчин — 93 (71,5%) против 37 (28,5%) у женщин, $p < 0,0001$. Пик заболеваемости наблюдался в возрастном диапазоне 30 — 39 лет, как у мужчин — 49 (37,7%), так и у женщин — 22 (16,9%), средний возраст обследованных составил $38,1 \pm 0,65$ лет. Данные представлены в таблице 1.

Основная доля пациентов — 98 (75,4%) человек проживала в городах (Балаково, Вольск, Саратов), являющихся крупными промышленными центрами с высокой плотностью населения, что было достоверно больше, чем в сельской местности — 32 (24,6%), $p < 0,0001$. У большинства пациентов — 84 (64,6%) ТВ развился на фоне ранее имеющейся ВИЧ-инфекции. Давность ВИЧ-инфекции до заболевания ТВ была от 1 года до 18 лет, из них: менее 1 года — у 16 (19,1%), от 1 до 5 лет — у 12 (14,3%), от 6 до 10 лет — у 21 (25%), от 11 до 18 лет — у 35 (41,7%) человек. Наличие ВИЧ-инфекции установлено одновременно с ТВ — у 11 (8,9%) больных, у 35 (26,9%) сведений о сроках заболевания ВИЧ-инфекцией выявить не удалось. При анализе источ-

Таблица 1

Распределение больных ТБ/ВИЧ по полу и возрасту

Пол	Число пациентов абс. %	Возраст (годы)				
		до 20 абс. %	21–29 абс. %	30–39 абс. %	40–59 абс. %	60 и > абс. %
1. Мужчины	93 (71,5)	0	2 (1,5)	49 (37,7)	39 (30)	3 (2,3%)
2. Женщин	37 (28,5)	2 (1,5)	2 (1,5)	22 (16,9)	11 (8,5)	0
Всего:	130 (100)	2 (1,5)	4 (3,1)	71 (54,6)	50 (38,5)	3 (2,3%)

ника инфицирования МБТ 98 (75,4%) пациентов не могли назвать предполагаемый контакт, 17 (13,1%) больных имели контакт с больными ТБ (семейный – 3, бытовой – 14), у 15 (11,5%) человек в анамнезе был период пребывания в учреждениях ФСИН, где, возможно, они имели контакт с больными ТБ. В исследуемой группе пациентов ТБ/ВИЧ было зарегистрировано большое число лиц – 55 (42,3%), у которых ТБ выявлен при обращении в поликлиники и общесоматические стационары, что объясняется значительным преобладанием в исследуемой группе пациентов с поздними стадиями ВИЧ (IV Б, IV В, V), сопряженными с вторичными заболеваниями.

Клинические формы ТБ, диагностированные у больных ТБ/ВИЧ, были представлены преимущественно инфильтративным туберкулезом легких – у 66 (50,8%) и диссеминированным туберкулезом легких – у 33 (25,4%), реже встречался генерализованный туберкулез – 7 (5,4%) человек. Генера-

лизованный ТБ характеризовался одновременным поражением легких и мозговых оболочек, периферических лимфатических узлов, кишечника, мочеполовой системы, печени, селезенки. Другие формы ТБ были выявлены в единичных случаях. В 3 случаях был зарегистрирован изолированный внелегочный туберкулез (туберкулез костей и суставов – 2, туберкулез периферических лимфатических узлов – у 1 пациента). Распределение больных ТБ/ВИЧ по клиническим формам в зависимости от пола пациентов представлено в таблице 2. Как следует из таблицы 2, существенных различий по клиническим формам ТБ у мужчин и женщин не установлено. Доминирующей формой в обеих группах был инфильтративный туберкулез – 48 (51,6%) и 18 (48,7%) соответственно, $p=0,7580$. Деструктивные процессы в легочной ткани были выявлены у 33 (35,5%) мужчин и у 11 (29,7%) женщин, $p=0,4485$.

Таблица 2

Клинические формы туберкулеза, диагностированные у больных ТБ/ВИЧ в зависимости от пола пациентов

Клинические формы ТБ	Общее число больных (n = 130/100) абс. %	Распределение по полу		p1–2
		Мужчины (n = 93/100) абс. %	Женщины (n = 37/100) абс. %	
		1	2	
Генерализованный	7 (5,4)	6 (6,5)	1 (2,7)	0,3894
Диссеминированный	33 (25,4)	22 (23,7)	11 (29,7)	0,4813
Инфильтративный	66 (50,8)	48 (51,6)	18 (48,7)	0,7580
Кавернозный	2 (1,5)	2 (2,2)	0	–
Казеозная пневмония	2 (1,5)	1 (1,1)	1 (2,7)	–
Милиарный	3 (2,3)	3 (3,2)	1 (2,7)	–
Очаговый	7 (5,4)	6 (6,5)	1 (2,7)	0,3894
Туберкулема	1 (0,76)	1 (1,1)	0	–
Первичный туберкулез	2 (1,5)	0	1 (2,7)	–
Экссудативный плеврит	4 (3,1)	2 (2,2)	2 (5,4)	–
Туберкулез костей и суставов	2 (1,5)	2 (2,2)	0	–
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1 (0,76)	0	1 (2,7)	–

При анализе эффективности использования традиционных микробиологических методов (микроскопия мазка мокроты с окраской по Циль-Нельсену, посев на твердые питательные среды) у больных ТВ/ВИЧ установлено следующее. Бактериовыделение методом микроскопии было выявлено у 44 (33,9%) человек, методом посева — у 66 (50,8%) человек. В указанной выборке пациентов с сочетанием ТВ/ВИЧ у 22 (16,9%) методом микроскопии и 25 (19,2%) человек методом посева выявлено бактериовыделение у пациентов, не имеющих деструктивных изменений в легочной ткани, что может быть обусловлено преобладанием интерстициальных изменений в легких у больных ТВ с поздней стадией ВИЧ-инфекции. Спектр ЛУ МБТ удалось определить методом абсолютных концентраций в 52 из 66 (83,3%) выросших культур. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Спектр лекарственной устойчивости
M. tuberculosis у больных ТВ/ВИЧ
в Саратовской области**

Результаты лекарственной чувствительности МБТ	Число положительных культур	
	Абс.	%
Чувствительность сохранена ко всем препаратам	27	51,9
МЛУ	13	25
Моноустойчивость к Н	1	1,9
Моноустойчивость к R	1	1,9
Моноустойчивость к аминогликозидам	1	1,9
Полирезистентность	9	17,3
Всего:	52	100

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, т.е. устойчивость к изониазиду (Н) и рифампицину (R), полирезистентность — устойчивость к 2 и более препаратам, кроме Н и R, монорезистентность — устойчивость только к одному препарату.

Как следует из таблицы 3, у больных ТВ/ВИЧ отмечается высокий процент МЛУ — 25% и полирезистентности (от 2 до 6 препаратов) — 17,3%, что приводит к снижению эффективности и увеличению стоимости лечения таких пациентов.

Нами проведена оценка числа CD 4 клеток в периферической крови у пациентов ТВ/ВИЧ исходно и после завершения основного курса противотуберкулезной терапии. До начала лечения уровень CD 4 клеток/мкл имел большой размах индивидуальных значений, интервал колебаний 1–2021, среднее значение (M) $256,5 \pm 28,8$, медиана — 172, мода — 18. После лечения отмечена тенденция к увеличению числа CD 4 клеток M — $296,8 \pm 38,6$, медиана — 212,5, мода — 261, интервал колебаний 1–2000, но различия не достигают достоверных величин, $p = 0,6450$. Далее мы разделили пациентов ТВ/ВИЧ на 2 группы в зависимости от того, получали пациенты, наряду с противотуберкулезным лечением, АРВТ или нет. В группу 1 были включены 75 пациентов ТВ/ВИЧ, в лечении которых присутствовали все противотуберкулезные (согласно стандартным режимам химиотерапии) и антиретровирусные препараты. Группу 2 составили 55 больных ТВ/ВИЧ, которые получали противотуберкулезное лечение, но по разным причинам им не была проведена АРВТ. Обе группы были сопоставимы по степени тяжести и стадиям ВИЧ-инфекции, так, в группе 1 (IV Б стадия была диагностирована у 60 человек, IV В — у 9, V — у 6), в группе 2 (IV Б стадия была у 49 человек, IV В — у 5, V — 1). В этих группах мы проанализировали количество CD 4 клеток исходно и после лечения (табл. 4) и оценили эффективность завершеного в 2014 г. основного курса противотуберкулезной терапии (табл. 5). Как следует из таблицы 4, у пациентов группы 1 на фоне сочетанной противотуберкулезной терапии и АРВТ достигнуто достоверное увеличение числа CD4 по сравнению с исходными данными, у пациентов группы 2 существенных изменений этого показателя не произошло.

Таблица 4

Динамика числа CD4 клеток в периферической крови больных ТВ/ВИЧ на фоне комплексной противотуберкулезной терапии

Группы наблюдения	Показатели	Число CD4 клеток		p
		исходно	после лечения	
Группа 1 (n = 75)	M ± m (клеток/мкл)	202,3 ± 32	301 ± 45	0,0432
	Медиана	132,5	212,5	
	Мода	18	261	
	Интервал колебаний	1 – 2021	18 – 2000	
Группа 2 (n = 55)	M ± m	343,8 ± 50	327 ± 75	0,8445
	Медиана	265	258	
	Мода	232	—	
	Интервал колебаний	2 – 1616	42 – 757	

Эффективность комплексного лечения больных ТВ/ВИЧ в зависимости от наличия или отсутствия в схеме терапии антиретровирусных препаратов

Исходы лечения больных ТВ/ВИЧ	Группа 1 (n = 75) Абс. %	Группа 2 (n = 55) Абс. %	p
Эффективный курс	37 49,3	17 30,9	0,0416
Выбыли или прервали лечение	5 6,7	6 10,9	1,115
Умерли от туберкулеза	0 0	0 0	–
Умерли от других причин	16 21,3	14 25,5	0,5053
Умерли от других причин, связанных с ВИЧ-инфекцией	1 1,3	12 21,8	0,0002
Неэффективное лечение	9 12	1 1,8	0,0373
Перерегистрированы на IV режим в связи с МЛУ	7 9,3	5 9,1	0,9690

Эффективность лечения ТВ у пациентов ВИЧ-инфекцией оценивалась по прекращению бактериовыделения и динамики клинко-рентгенологической картины и в целом была сравнительно невысокой. Так, успешно завершили полный курс химиотерапии 54 (41,5%) пациента, неэффективным было признано лечение у 10 (7,7%) человек, прервали курс химиотерапии 6 (4,6%) больных, выбыло 5 (3,8%), умерло от других причин, не связанных с заболеванием ТВ, – 43 (33,1%) пациента. У 12 (9,2%) больных в процессе наблюдения выявлена МЛУ и пациенты были перерегистрированы на IV режим химиотерапии. Однако в группе 1 эффективность лечения ТВ была достоверно выше, чем в группе 2 (см. табл. 5).

Выводы

1. Сочетанная патология ТВ/ВИЧ-инфекция чаще регистрировалась у мужчин (71,5%), пик заболеваемости как у мужчин, так и у женщин наблюдался в возрасте 30–39 лет, средний возраст обследованных составил $38,1 \pm 0,65$ лет.

2. ТВ в 64,6% случаев развился на фоне ранее существовавшей ВИЧ-инфекции с давностью заболевания от 1 до 18 лет с наибольшим процентом (41,7%) заболевших среди лиц с длительностью ВИЧ-инфекции более 10 лет.

3. Основная доля пациентов ТВ/ВИЧ (75,4%) являлись жителями крупных городов с высокой плотностью населения.

4. Доминирующими формами ТВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией были инфильтративный – 50,8% и диссеминированный туберкулез – 25,4%, существенных различий по клиническим формам ТВ среди мужчин и женщин не установлено.

5. Среди обследованной группы пациентов регистрировался высокий процент ТВ с МЛУ (25%) и полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам 1 и 2 ряда (17,3%).

6. У больных с сочетанием ТВ/ВИЧ в 16,9% случаев методом микроскопии и в 19,2% случаев методом посева выявлено бактериовыделение при отсутствии деструктивных изменений в легочной ткани.

7. Эффективность лечения ТВ по клинко-рентгенологическим данным и прекращению бактериовыделения у данной категории больных составила 41,5% и была достоверно больше в группе пациентов, в комплексном лечении которых вместе с противотуберкулезной терапией применялись АРВТ, – 49,3% против 30,9% без АРВТ, $p = 0,0416$.

8. Достоверное увеличение количества CD 4 клеток после курса противотуберкулезной терапии по сравнению с исходными значениями отмечено только в группе пациентов ТВ/ВИЧ, где, наряду с противотуберкулезной терапией, больные получали АРВТ 301 ± 45 клеток/мкл против $202,3 \pm 32$ клеток/мкл, $p = 0,0416$.

Литература

1. Зими́на, В.Н. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зими́на [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3–8.
2. Фролова, О.П. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О.П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 9–12.
3. Фролова, О.П. Совершенствование порядка оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.П. Фролова, В.А. Полесский, А.Б. Казенный // Здравоохранение РФ. – 2013. – № 3. – С. 17–21.
4. Бабаева, И.Ю. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией / И.Ю. Бабаева, О.В. Демидова, А.В. Кравченко. – М.:НЬЮ ТЕРРА, 2010. – 164 с.
5. Ши́лова, М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году / М.В. Ши́лова. – М., 2014. – 244 с.
6. Нечаева, О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы России / О.Б. Нечаева, В.Е. Один-

цов // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 3. — С. 36–41.

7. Паролина, Л.Е. Особенности диагностики туберкулеза при ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Л.Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 5. — С. 136–137.

Refereces

1. Zimina V.N. i dr. Tuberkulez i bolezni legkih. 2013; 10: 3-8 (in Russian).

2. Frolova O.P. i dr. Tuberkulez i bolezni legkih. 2013; 10: 9-12. (in Russian).

3. Frolova O.P., Poleskij V.A., Kazennyj A.B. Zdravoohranenie RF. 2013; 3: 17-21 (in Russian).

4. Babaeva I.Ju., Demihova O.V., Kravchenko A.V. Disseminated pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. Moscow: NEW TERRA; 2010 (in Russian).

5. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2012-2013. Moscow; 2014 (in Russian).

6. Nechaeva O.B., Odincov V.E. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015; 3: 36-41. (in Russian).

7. Parolina L.E. i dr. Tuberkulez i bolezni legkih; 2015; 5: 136-137 (in Russian).

Авторский коллектив:

Морозова Татьяна Ивановна — заведующая кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор; тел.: 8(8452) 26-16-90, E-mail: dispans@san.ru

Салина Татьяна Юрьевна — доцент кафедры фтизиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., доцент; тел.: 8(8452) 26-56-08, e-mail: SalinaTU@rambler.ru